



(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07C 217/58, A61K 31/135, C07D 295/096, 295/185, 295/088, 213/82		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 95/19952 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 27. Juli 1995 (27.07.95)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP95/00167 (22) Internationales Anmeldedatum: 18. Januar 1995 (18.01.95)		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, HU, JP, KR, LT, LV, MD, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SI, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	
(30) Prioritätsdaten: 157/94-2 19. Januar 1994 (19.01.94) CH			
(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): BYK NEDERLAND BV [NL/NL]; Weerenweg 29, NL-1160 AB Zwanenburg (NL).			
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): BRON, Jan [NL/NL]; Jan van Scorelpark 3, NL-1871 EV Schoorl (NL). STERK, Geert, Jan [NL/NL]; Stadhouderslaan 38, NL-3583 JJ Utrecht (NL). TIMMERMAN, Hendrik [NL/NL]; De Sa-vomin Lohmanplantsoen 3, NL-2253 VM Voorschoten (NL). VEERMAN, Meta, E., J. [NL/NL]; Poggenbeekstraat 7 I, NL-1073 JE Amsterdam (NL). VAN DER WERF, Jan, Fetze [NL/NL]; Woldbergstraat 14, NL-1333 ZS Almere-Buiten (NL).			
(74) Anwalt: WOLF, Ulrich; Byk Gulden Lomberg Chemische Fabrik GmbH, Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE).			
(54) Title: NITROXY GROUP-CONTAINING BENZYLAMINE DERIVATIVES AND THEIR USE FOR TREATING CARDIOVASCULAR DISEASES, AS WELL AS INCREASED INTRA-OCULAR PRESSURE			
(54) Bezeichnung: NITROXY-GRUPPEN ENTHALTENDE BENZYLAMINDERIVATE UND IHRE VERWENDUNG ZUR BEHANDLUNG VON CARDIOVASCULÄREN ERKRANKUNGEN SOWIE ERHÖHTEM AUGENINNENDRUCK			
(57) Abstract			
<p>Compounds have formula (I), in which A1 stands for 1-15C-alkylene, 5-7C-cycloalkylene or di-1-4C-alkylene-5-7C-cycloalkane; R1 stands for hydrogen, 1-7C-alkyl or 3-8C-cycloalkyl; R2 stands for hydrogen, 1-7C-alkyl, 3-8C-cycloalkyl or A2-Y; R1 and R2, together with the nitrogen atom to which both are bound, represent a non-substituted or substituted 5-, 6- or 7-ring heterocycle selected from the group made of pyrrolidine, piperidine, piperazine, morpholine and homopiperazine; A2 stands for 1-15C-alkylene, 5-7C-cycloalkylene or di-1-4C-alkylene-5-7C-cycloalkane; Y stands for R3, NH₂, NH-R4 or S-R5. One substituted pyrrolidine residue is substituted by one or two identical or different substituents selected from the group that consists of 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy and hydroxy. One substituted piperidine residue is substituted by one or two identical or different substituents selected from the group that consists of 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy and hydroxy. One substituted piperazine residue may be substituted at positions 2, 3, 5 or 6 by a 1-4C-alkyl residue and at position 4 is substituted by a substituent selected from the group that consists of 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxycarbonyl, 1-4C-alkylcarbonyl, phenyl substituted by R6, R7 and R8, phenyl-1-4C-alkyl substituted at the phenyl residue by R6, R7 and R8, phenyl-1-4C-alkyl substituted in the phenyl residue by R6, R7 and R8, possibly halogen-substituted or 1-4C-alkyl-substituted benzhydryl and the residue R4. One substituted morpholine residue is substituted by one or two identical or different 1-4C-alkyl residues, and one substituted homopiperazine residue is substituted at position 4 by a substituent selected from the group that consists of 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxycarbonyl, 1-4C-alkylcarbonyl, phenyl substituted by R6, R7 and R8, phenyl-1-4C-alkyl substituted in the phenyl residue by R6, R7 and R8 and benzoyl substituted in the phenyl residue by R6, R7 and R8. These compounds are useful for treating cardiovascular diseases and increased intra-ocular pressure.</p>			
<p style="text-align: right;">(I)</p>			

(57) Zusammenfassung

Verbindungen der Formel (I), worin A1 1-15C-Alkylen, 5-7C-Cycloalkylen oder Di-1-4C-alkylen-5-7C-cycloalkan bedeutet, und worin R1 Wasserstoff, 1-7C-Alkyl oder 3-8C-Cycloalkyl und R2 Wasserstoff, 1-7C-Alkyl, 3-8C-Cycloalkyl oder A2-Y bedeutet, oder worin R1 und R2 gemeinsam und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen unsubstituierten oder substituierten 5-, 6- oder 7-Ring Heterocyclus darstellen, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, Morpholin und Homopiperazin, wobei A2 1-15C-Alkylen, 5-7C-Cycloalkylen oder Di-1-4C-alkylen-5-7C-cycloalkan bedeutet, Y R3, NH₂, NH-R4 oder S-R5 bedeutet, ein substituierter Pyrrolidinorest substituiert ist mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy und Hydroxy, ein substituierter Piperidinorest substituiert ist mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy und Hydroxy, ein substituierter Piperazinorest in 2-, 3-, 5- oder 6-Position substituiert sein kann mit einem 1-4C-Alkylrest und in 4-Position substituiert ist mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy carbonyl, 1-4C-Alkyl carbonyl, durch R6, R7 und R8 substituiertem Phenyl, durch R6, R7 und R8 im Phenylrest substituiertem Phenyl-1-4C-alkyl, durch R6, R7 und R8 im Phenylrest substituiertem Benzoyl, Picolinoyl, Nicotinoyl, Isonicotinoyl, gewünschtenfalls durch Halogen oder 1-4C-Alkyl substituiertem Benzhydryl und dem Rest R4, ein substituierter Morpholinorest substituiert ist mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen 1-4C-Alkylresten und ein substituierter Homopiperazinorest in 4-Position substituiert ist mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy carbonyl, 1-4C-Alkyl carbonyl, durch R6, R7 und R8 substituiertem Phenyl, durch R6, R7 und R8 im Phenylrest substituiertem Phenyl-1-4C-alkyl und durch R6, R7 und R8 im Phenylrest substituiertem Benzoyl bedeutet, eignen sich zur Behandlung cardiovasculärer Erkrankungen sowie zur Behandlung des erhöhten Augeninnendruckes.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Uzbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Nitroxy-Gruppen enthaltende Benzylaminderivate und ihre Verwendung zur Behandlung von cardiovasculären Erkrankungen sowie erhöhtem Augeninnendruck

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft Benzylaminderivate, die in der pharmazeutischen Industrie für die Herstellung von Medikamenten verwendet werden.

Bekannter technischer Hintergrund

Im Stand der Technik werden auf verschiedene Weise substituierte Nitroxyverbindungen beschrieben, die sich beispielsweise zur Behandlung cardiovasculärer Erkrankungen eignen sollen.

Beschreibung der Erfindung

Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel I (siehe beiliegendes Formelblatt), worin

A1 1-15C-Alkylen, 5-7C-Cycloalkylen oder Di-1-4C-alkylen-5-7C-cycloalkan bedeutet, und worin

R1 Wasserstoff, 1-7C-Alkyl oder 3-8C-Cycloalkyl und

R2 Wasserstoff, 1-7C-Alkyl, 3-8C-Cycloalkyl oder A2-Y bedeutet, oder worin

R1 und R2 gemeinsam und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen unsubstituierten oder substituierten 5-, 6- oder 7-Ring Heterocyclus darstellen, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, Morphin und Homopiperazin,

wobei

A2 1-15C-Alkylen, 5-7C-Cycloalkylen oder
Di-1-4C-alkylen-5-7C-cycloalkan bedeutet,

Y R3, NH₂, NH-R4 oder S-R5 bedeutet,

- ein substituierter Pyrrolidinorest substituiert ist mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy und Hydroxy,
- ein substituierter Piperidinorest substituiert ist mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy und Hydroxy,
- ein substituierter Piperazinorest in 2-, 3-, 5- oder 6-Position substituiert sein kann mit einem 1-4C-Alkylrest und in 4-Position substituiert ist mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, durch R6, R7 und R8 substituiertem Phenyl, durch R6, R7 und R8 im Phenylrest substituiertem Phenyl-1-4C-alkyl, durch R6, R7 und R8 im Phenylrest substituiertem Benzoyl, Picolinoyl, Nicotinoyl, Iso-nicotinoyl, gewünschtenfalls durch Halogen oder 1-4C-Alkyl substituiertem Benzhydryl und dem Rest R4,
- ein substituierter Morpholinorest substituiert ist mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen 1-4C-Alkylresten und
- ein substituierter Homopiperazinorest in 4-Position substituiert ist mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, durch R6, R7 und R8 substituiertem Phenyl, durch R6, R7 und R8 im Phenylrest substituiertem Phenyl-1-4C-alkyl und durch R6, R7 und R8 im Phenylrest substituiertem Benzoyl,

wobei weiterhin

R3 Furyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, durch -O-A1-ONO₂ substituiertes Phenyl oder durch R6, R7 und R8 substituiertes Phenyl bedeutet,

R4 1-7C-Alkyl oder den Substituenten -CH₂-CH(OH)-(CH₂O)_p-Ar bedeutet und

R5 durch R6, R7 und R8 substituiertes Phenyl, durch R6, R7 und R8 substituiertes Phenyl-1-4C-alkyl, gewünschtenfalls durch Halogen oder 1-4C-Alkyl substituiertes Benzhydryl, Dibenzo-5-7C-cycloalkanyl, Dibenzocycloheptenyl oder Benzo-pyrido-5-7C-cycloalkanyl bedeutet,

und wobei außerdem

R6 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyl, Halogen, Amino, Mono- oder Di-(1-4C-alkyl)amino oder Nitro bedeutet,
 R7 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, Halogen oder Nitro bedeutet,
 R8 Wasserstoff oder Trifluormethyl bedeutet,
 p. die Zahl 0 oder 1 bedeutet und
 Ar ein ganz oder teilweise ungesättigtes Kohlenwasserstoffsystem bedeutet, das monocyclisch (mit 5 bis 6) oder bicyclisch (mit 9 bis 10 Ringatomen) ist, in dem 1, 2 oder 3 Kohlenstoffatome durch Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff (N), Sauerstoff (O) oder Schwefel (S) ersetzt sein können und das durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylthio, 1-4C-Alkoxy-1-4C-alkyl, 1-4C-Alkoxy-1-4C-alkoxy, 3-4C-Alkenyl, 3-4C-Alkenyloxy, 3-8C-Cycloalkyl, 5-10C-Cycloalkylalkoxyalkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonylamino, Carbamoyl, Carbamoyl-1-4C-alkyl, Halogen, Hydroxy, Oxo, Nitro, Cyan, 1-4C-Alkylsufonamido, Amino, Mono- oder Di-(1-4C-alkyl)amino, Ureido, Mono- oder Di-(1-4C-alkyl)ureido, Mono- oder Di-(3-8C-cycloalkyl)ureido, Trifluormethyl, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Tetrahydrofurfuryloxy oder Morpholino substituiert sein kann, und die Salze dieser Verbindungen.

1-15C-Alkylen steht für geradkettige oder verzweigte Alkylenreste mit 1 bis 15 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien die Reste Methylen (-CH₂-), Ethylen (-CH₂CH₂-), Trimethylen (-CH₂CH₂CH₂-), Tetramethylen (-CH₂CH₂CH₂CH₂-), Pentamethylen (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-), Hexamethylen (-CH₂-(CH₂)₄-CH₂-), Octamethylen (-CH₂-(CH₂)₆-CH₂-), Decamethylen (-CH₂-(CH₂)₈-CH₂-), Tetradecamethylen (-CH₂-(CH₂)₁₂-CH₂-), 1,2-Dimethylethylen [-CH(CH₃)-CH(CH₃)-], 1,1-Dimethylethylen [-C(CH₃)₂-CH₂-], Isopropyliden [-C(CH₃)₂-], 2,2-Dimethylpropylen [-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-], 2-Methylpropylen [-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-] und 2-Methylethylen [-CH₂-CH(CH₃)-] genannt.

5-7C-Cycloalkylen steht für Cycloalkylenreste mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt sind Cyclohexylenreste, wobei beispielsweise der 1,2- und der 1,4-Cyclohexylenrest genannt seien.

Di-1-4C-alkylen-5-7C-cycloalkan steht für cyclische Kohlenwasserstoffe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatome, die durch zwei (gleiche oder verschiedene) Alkylenreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind. Ein bevorzugter Di-1-4C-alkylen-5-7C-cycloalkanrest ist der 1,4-Dimethylencyclohexanrest.

1-7C-Alkyl steht für geradkettige und verzweigte Alkylreste mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt der Heptyl-, Hexyl-, Neopentyl-, Isopentyl-, Pentyl-, Butyl-, iso-Butyl-, sec.-Butyl-, tert.-Butyl-, Propyl-, Isopropyl-, Ethyl- und der Methylrest.

3-8C-Cycloalkyl steht für den Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Cycloheptyl- und Cyclooctylrest.

1-4C-Alkyl steht für geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt der Butyl-, iso-Butyl-, sec.-Butyl-, tert.-Butyl-, Propyl-, Isopropyl-, Ethyl- und der Methylrest.

1-4C-Alkoxy steht für einen Rest, der neben dem Sauerstoffatom einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste enthält. Beispielsweise seien der Methoxy- und der Ethoxyrest genannt.

Halogen im Sinne der vorliegenden Erfindung ist Brom, Chlor und Fluor.

1-4C-Alkoxy carbonyl steht für einen Rest, der neben der Carbonylgruppe einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkoxyreste enthält. Beispielsweise seien der Methoxycarbonyl- und der Ethoxycarbonylrest genannt.

1-4C-Alkyl carbonyl steht für einen Rest, der neben der Carbonylgruppe einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste enthält. Beispielsweise sei der Acetylrest genannt.

Als Dibenzo-5-7C-cycloalkanylreste seien der Dibenzocyclopentyl-, der Dibenzocyclohexyl- und insbesondere der Dibenzocycloheptylrest genannt.

Als Benzo-pyrido-5-7C-cycloalkanylreste seien der Benzo-pyridocyclopentyl-, der Benzo-pyridocyclohexyl- und insbesondere der Benzo-pyridocycloheptylrest genannt.

Mono- oder Di-(1-4C-alkyl)amino steht für einen Aminorest, der durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste substituiert ist. Beispielsweise seien der Methylamino-, der Ethylamino-, der Dimethylamino-, der Diethylamino- und der Di-isopropylaminorest genannt.

1-4C-Alkylthio steht für einen Rest, der neben dem Schwefelatom einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste enthält. Bevorzugt ist der Methylthiorest.

1-4C-Alkoxy-1-4C-alkyl steht für einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste, der durch einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkoxyreste substituiert ist. Beispielsweise seien der Methoxymethyl-, der Methoxyethylrest und der Butoxyethylrest genannt.

1-4C-Alkoxy-1-4C-alkoxy steht für einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkoxyreste, der durch einen weiteren 1-4C-Alkoxyrest substituiert ist. Beispielsweise sei der Methoxyethoxyrest genannt.

3-4C-Alkenyl ist beispielsweise 2-Butenyl und insbesondere Allyl.

3-4C-Alkenyloxy enthält neben dem Sauerstoffatom einen 3-4C-Alkenylrest. Als beispielhafter 3-4C-Alkenyloxyrest sei der Allyloxyrest genannt.

5-10C-Cycloalkylalkoxyalkyl steht für einen Alkoxyalkylrest, der durch einen Cycloalkylrest substituiert ist. Beispielsweise sei der Cyclopropylmethoxyethylrest genannt.

Als 1-4C-Alkylcarbonylaminorest sei beispielsweise der Acetylaminorest (-NH-CO-CH₃) genannt.

Carbamoyl steht für den Rest NH₂-CO-.

Carbamoyl-1-4C-alkyl steht für einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste, der durch Carbamoyl substituiert ist. Als beispielhafter Carbamoyl-1-4C-alkylrest sei der Carbamoylmethylrest genannt.

1-4C-Alkylsulfonamido steht für einen Sulfonamidorest, an den einer der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste gebunden ist. Beispielsweise sei der Methylsulfonamidorest genannt.

Ureido steht für den Rest $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}_2$. Als Mono-1-4C-alkylureido sei beispielsweise 3-Methylureido, als Di-1-4C-alkylureido 3,3-Dimethylureido genannt. Als beispielhafte Mono- oder Di-3-8C-cycloalkylureidreste seien beispielsweise der 3-Cyclohexylureido- und der 3,3-Di-cyclohexylureidorest genannt.

Als ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy seien beispielsweise der 1,2,2-Trifluorethoxy, der 2,2,3,3,3-Pentafluorpropoxy-, der Perfluorethoxy- und insbesondere der 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy-, der Trifluormethoxy-, der 2,2,2-Trifluorethoxy- und der Difluormethoxyrest genannt.

Als substituierte Pyrrolidinreste seien beispielsweise der 2-Methylpyrrolidino-, 2,5-Dimethylpyrrolidino- und der 3-Hydroxypyrrrolidinorest genannt.

Als substituierte Piperidinreste seien beispielsweise der 3-Hydroxypiperidino-, 2-n-Propylpiperidino-, 5-Ethyl-2-methylpiperidino-, 4-n-Propylpiperidino-, 4,4-Dimethylpiperidino-, 2,6-Dimethylpiperidino-, 4-Hydroxypiperidino-, 2-Ethyl-2-methylpiperidino-, 2-Methylpiperidino-, 2,6-Dimethylpiperidino- und der 2-Ethylpiperidinorest genannt.

Als substituierte Piperazinreste seien beispielsweise der 4-Methylpiperazino-, 4-[2-(2-Trifluormethylphenyl)ethyl]piperazino-, 4-Phenylpiperazino-, 4-(2-Methylphenyl)piperazino-, 4-(2,3-Dimethylphenyl)piperazino-, 4-(2-Chlorphenyl)piperazino-, 4-(2-Methoxyphenyl)piperazino-, 4-(2-Ethoxyphenyl)piperazino-, 4-(3-Chlorphenyl)piperazino-, 4-(4-Fluorphenyl)piperazino-, 4-(4-Chlorphenyl)piperazino-, 4-(4-Methoxyphenyl)piperazino-, 3-Methyl-4-(4-chlorphenyl)piperazino-, 3-Methyl-4-(4-methoxyphenyl)piperazino-, 3-Methyl-4-(4-methylphenyl)piperazino-, 4-(2,4-Dimethylphenyl)piperazino-, 4-Acetyl piperazino-, 4-(3,4-Dichlorphenyl)piperazino-, 4-(3,4-Dimethylphenyl)piperazino-, 4-(3-Pyridincarbonyl)piperazino-, 3-Methyl-4-phenylpiperazino-, 3-Methyl-4-(3-chlorphenyl)piperazino-, 4-Benzylpiperazino-, 4-Pro-

pylpiperazino-, 4-(3-Methylphenyl)piperazino-, 4-(3-Methoxyphenyl)piperazino-, 4-(4-Methylphenyl)piperazino-, 4-(2,5-Dimethylphenyl)piperazino-, 4-Benzhydrylpiperazino-, 4-n-Butylpiperazino-, 4-iso-Butylpiperazino-, 4-tert.-Butylpiperazino-, 4-(3-Trifluormethylphenyl)piperazino-, 4-(1-Phenylethyl)piperazino-, 4-(2-Phenylethyl)piperazino-, 4-(2-Hydroxyphenyl)piperazino-, 4-(3,4-Dimethoxyphenyl)piperazino-, 4-Isopropylpiperazino-, 3-Methyl-4-(3-methoxyphenyl)piperazino-, 4-(4-Hydroxyphenyl)piperazino-, 3-Methyl-4-(3-methylphenyl)piperazino-, 4-(3-Hydroxyphenyl)piperazino-, 4-(2,6-Dinitro-4-trifluormethylphenyl)piperazino-, 4-(2-Hydroxy-3-phenoxypropyl)piperazino-, 4-(4-Nitrophenyl)piperazino-, 4-(4-Acetylphenyl)piperazino-, 4-Ethoxycarbonylpiperazino- und der 4-(4-Chlorbenzhydryl)piperazinorest genannt.

Als substituierter Morphinorest sei beispielsweise der 3,5-Dimethylmorpholinorest genannt.

Als substituierte Homopiperazinreste seien beispielsweise der 4-Methyl-, der 4-Ethoxycarbonyl-, der 4-Acetyl-, der 4-(2-Methoxyphenyl)- und der 4-Benzoylhomo-piperazinorest genannt.

Als gewünschtenfalls durch Halogen oder 1-4C-Alkyl substituierte Benzhydrylreste seien beispielsweise der Benzhydryl-, der Bis-4,4'-fluorbenzhydryl-, der Bis-4,4'-chlorbenzhydryl-, der 4-Chlorbenzhydryl- und der 4-Methylbenzhydrylrest genannt.

Als beispielhafte, durch R6, R7 und R8 substituierte Phenylreste seien die Reste 3,4-Dihydroxy-, 3-Hydroxy-4-methoxy-, 3,4-Dimethoxy-, 2-Methoxy-, 2-Ethoxy-, 3-Methoxy-, 4-Methoxy-, 2-Hydroxy-, 3-Hydroxy-, 4-Hydroxy-, 3,4-Dihydroxy-, 4-Acetyl-, 4-Fluor-, 4-Chlor, 2-Chlor-, 3-Chlor-, 3,4-Dichlor-, 3-Trifluormethyl-, 2-Trifluormethyl-, 2-Methyl-, 3-Methyl-, 4-Methyl-, 2,3-Dimethyl-, 2,4-Dimethyl-, 3,4-Dimethyl-, 2,5-Dimethyl-, 4-Nitro-, 2,6-Dinitro-4-trifluormethyl- und 5-Chlor-2-methylaminophenyl genannt.

Als beispielhafte ausgewählte Substituenten Ar seien die folgenden Reste genannt:

Phenyl, 4-(2-Methoxyethoxy)-phenyl, 2-Allylphenyl, 2-Acetyl-4-butyramido-phenyl, 4-Carbamoylmethylphenyl, 4-Methylphenyl, 2-Tetrahydrofurfuryloxy-phenyl, 2-Chlor-5-methylphenyl, 2-Acetyl-4-(3,3-diethylureido)-phenyl, 2-Cyclohexylphenyl, 4-Hydroxy-3-carbamoylphenyl, 4-(2-Methoxyethyl)-phenyl, 2-Methoxyphenyl, 4-Nitrophenyl, 2-Allyloxyphenyl, 2-Cyclopentylphenyl, 2-Cyanphenyl, 4-Aacetamidophenyl, 4-Hydroxyphenyl, 2-Cyclopropylphenyl, 4-Methansulfonamidophenyl, 4-(3-Cyclohexylureido)-phenyl, 2-Methylthio-phenyl, 4-Carbamoylphenyl, 4-Cyclopropylmethoxyethylphenyl, 2,5-Dichlor-phenyl, 2-Butyryl-4-fluorphenyl, 2-Trifluormethylphenyl, 2-Chlorphenyl, 2-Fluorphenyl, 2-Methylphenyl, 2-Acetylphenyl, 5,6,7,8-Tetrahydro-2-naphthyl, 4-Carbazolyl, 1-Naphthyl, 5,8-Dihydro-1-naphthyl, 5,6-Dihydro-1-naphthyl, 1-Inden-4-yl, 1-Inden-7-yl, 2-Methyl-4-indolyl, 6,7-Dihydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthyl, 4-Indolyl, 3,4-Dihydro-2-hydroxychinolin-5-yl (= 3,4-Dihydrocarbostyril-5-yl), 8-Hydroxycarbostyril-5-yl, 2-Naphthyl, 2-Thiazolyl, 4-Morpholino-1,2,5-thiadiazol-3-yl, 7-Ethyl-2-benzofuranyl, 2-Acetyl-7-benzofuranyl, 5-Methyl-2H-benzopyron-8-yl, 1,4-Benzo-dioxan-5-yl, 4-Indanyl und 5,6,7,8-Tetrahydro-5-oxo-1-naphthyl.

Als Salze kommen für die Verbindungen der Formel I alle Säureadditionssalze in Betracht. Besonders erwähnt seien die pharmakologisch verträglichen Salze der in der Galenik üblicherweise verwendeten anorganischen und organischen Säuren. Pharmakologisch unverträgliche Salze, die beispielsweise bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen im industriellen Maßstab als Verfahrensprodukte zunächst anfallen können, werden durch dem Fachmann bekannte Verfahren in pharmakologisch verträgliche Salze übergeführt. Als solche eignen sich wasserlösliche und wasserunlösliche Säure-additionssalze mit Säuren wie beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Zitronensäure, D-Gluconsäure, Benzoësäure, 2-(4-Hydroxybenzoyl)-benzoësäure, Buttersäure, Sulfosalicylsäure, Maleinsäure, Laurinsäure, Äpfelsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Oxalsäure, Weinsäure, Embonsäure, Stearinsäure, Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder 3-Hydroxy-2-naphtoesäure, wobei die Säuren bei der Salzherstellung - je nachdem, ob es sich um eine ein- oder mehrba- sige Säure handelt und je nachdem, welches Salz gewünscht wird - im äquimo- laren oder einem davon abweichenden Mengenverhältnis eingesetzt werden.

Hervorzuheben sind solche Verbindungen der Formel I, worin
A1 2-10C-Alkylen oder Dimethylencyclohexan bedeutet, und worin
R1 Wasserstoff und
R2 Wasserstoff oder A2-Y bedeutet,
oder worin
R1 und R2 gemeinsam und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide
gebunden sind, einen unsubstituierten oder substituierten Piperazinrest
darstellen,

wobei

A2 1-10C-Alkylen bedeutet,
Y R3, NH₂, NH-R4 oder S-R5 bedeutet,
- ein substituierter Piperazinorest in 4-Position substituiert ist
mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus
1-4C-Alkoxy carbonyl, 1-4C-Alkyl carbonyl, Picolinoyl, Nicotinoyl,
Isonicotinoyl, Benzhydryl und dem Rest R4 und

wobei weiterhin

R3 Phenyl oder durch -O-A1-ONO₂ substituiertes Phenyl bedeutet,
R4 den Substituenten -CH₂-CH(OH)-(CH₂O)_p-Ar bedeutet und
R5 gewünschtenfalls durch Halogen oder 1-4C-Alkyl substituiertes
Benzhydryl, Dibenzocycloheptanyl, Dibenzocycloheptenyl oder
Benzo-pyrido-cycloheptanyl bedeutet,

und wobei außerdem

p die Zahl 1 bedeutet und
Ar Phenyl, 4-(2-Methoxyethoxy)-phenyl, 2-Allylphenyl, 2-Chlor-5-
methylphenyl, 2-Allyloxyphenyl, 2-Cyclopentylphenyl, 2-Cyanphenyl
oder 1-Naphthyl bedeutet,

und die Salze dieser Verbindungen.

Besonders hervorzuheben sind solche Verbindungen der Formel I, worin
A1 2-10C-Alkylen oder Dimethylencyclohexan bedeutet, und worin
R1 Wasserstoff und
R2 Wasserstoff oder A2-Y bedeutet,
oder worin
R1 und R2 gemeinsam und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide
gebunden sind, einen unsubstituierten oder substituierten Piperazinrest
darstellen,

o

wobei

- A2 1-10C-Alkylen bedeutet,
- Y R3, NH₂, NH-R4 oder S-R5 bedeutet,
- ein substituierter Piperazinorest in 4-Position substituiert ist mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 1-4C-Alkylcarbonyl, Nicotinoyl, Benzhydryl und dem Rest R4 und

wobei weiterhin

- R3 Phenyl oder durch -O-Al-ONO₂ substituiertes Phenyl bedeutet,
- R4 den Substituenten -CH₂-CH(OH)-(CH₂O)_p-Ar bedeutet und
- R5 durch 1-4C-Alkyl substituiertes Benzhydryl, Benzhydryl, Dibenzocycloheptanyl, Dibenzocycloheptenyl oder durch Chlor substituiertes Benzo-pyrido-cycloheptanyl bedeutet,

und wobei außerdem

- p die Zahl 1 bedeutet und

- Ar Phenyl, 2-Allylphenyl oder 1-Naphthyl bedeutet,

und die Salze dieser Verbindungen.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I und ihrer Salze. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man Aldehyde der Formel II (siehe beiliegendes Formelblatt), worin Al die oben angegebene Bedeutung hat, mit den in Form von Ammoniumsalzen vorliegenden Verbindungen der Formel III (siehe beiliegendes Formelblatt), worin R1 und R2 die oben angegebenen Bedeutungen haben, in Gegenwart von Natriumcyanoborhydrid umsetzt, und gewünschtenfalls anschließend erhaltene Verbindungen in die Salze oder erhaltene Salze in die freien Verbindungen überführt.

Das Verfahren wird auf eine dem Fachmann an sich bekannte Weise durchgeführt, beispielsweise so, wie in der folgenden allgemeinen Herstellungsvorschrift beschrieben.

In den folgenden Beispielen, die der näheren Erläuterung der Erfindung dienen sollen, steht Fp. für Schmelzpunkt, RT für Raumtemperatur und h für Stunde(n).

Beispiele**Allgemeine Herstellungsvorschriften**Variante A

10 mmol des Aldehyds II und 10 mmol der (als Ammoniumsalz vorliegenden) Aminoverbindung III werden in einem geeigneten Lösungsmittel (wie z.B. Methanol, Ethanol oder Tetrahydrofuran) gelöst, mit 10 mmol Natriumcyanoborhydrid versetzt und bei RT für eine h gerührt. Nach nochmaliger Zugabe von 10 mmol Natriumcyanoborhydrid wird für weitere 20 h gerührt. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand in einem Gemisch aus Wasser und Ethylacetat gelöst. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird durch Chromatografie und/oder Umkristallisation gereinigt.

Variante B

Anstelle von 10 mmol der (als Ammoniumsalz vorliegenden) Aminoverbindung III werden 40 mmol eingesetzt.

Variante C

Anstelle von 10 mmol der (als Ammoniumsalz vorliegenden) Aminoverbindung III werden 100 mmol eingesetzt.

1. 2-(2-Nitroxyethoxy)-N-(2-phenylethyl)benzylamin

Hergestellt aus 2-(2-Nitroxyethoxy)benzaldehyd und 2-Phenylethylammoniumchlorid nach Verfahrensvariante A. Gereinigt durch Chromatografie an Kieselgel (Ethylacetat). Die Titelverbindung wurde als Tosylat isoliert und aus Diethylether umkristallisiert. Fp. des Tosylats: 147-149°C.

2. N-[2-[(4-Methyl-alpha-phenylbenzyl)thiol-ethyl]-4-(2-nitroxyethoxy)-benzylamin

Hergestellt aus 4-(2-Nitroxyethoxy)benzaldehyd und 2-[(4-Methyl-alpha-phenylbenzyl)thio]ethylammoniumchlorid in Tetrahydrofuran nach Verfahrensvariante A. Gereinigt durch Chromatografie an Kieselgel (Dichlormethan). Fp. des Hydrochlorids: 98-103°C.

3. N-[2-(7-Chlor-10,11-dihydro-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2b]pyridin-5-thio)-ethyl]-4-(2-nitroxyethoxy)benzylamin

Hergestellt aus 4-(2-Nitroxyethoxy)benzaldehyd und N-[2-(7-Chlor-10,11-dihydro-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2b]pyridin-5-thio)ethyl]amin x 2 HCl in Tetrahydrofuran nach Verfahrensvariante A. Gereinigt durch Chromatografie an Kieselgel (Ethylacetat/Methanol 7:1). Als Dihydrochlorid aus Ethylacetat umkristallisiert. Fp. des Dihydrochlorids: 148-151°C.

4. N-[2-[(5H-Dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yl)thiol-ethyl]-2-(2,2-dimethyl-3-nitroxypropoxy)benzylamin

Hergestellt aus 2-(2,2-Dimethyl-3-nitroxypropoxy)benzaldehyd und N-[2-[(5H-Dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yl)thio]ethyl]amin in Tetrahydrofuran nach Verfahrensvariante A. Gereinigt durch Chromatografie an Kieselgel (Ethylacetat/Petrolether 60-80/1:2). Fp.: 97-99°C.

5. N-[2-(2,2-Dimethyl-3-nitroxypropoxy)benzyl]piperazin

Hergestellt aus 2-(2,2-Dimethyl-3-nitroxypropoxy)benzaldehyd und Piperazin x 2 HCl in Methanol nach Verfahrensvariante B. Nach Einengen der Reaktionslösung wurde der Rückstand in wässriger Natriumcarbonatlösung aufgenommen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde über Kaliumcarbonat getrocknet. Die Titelverbindung wurde als Hydrochlorid gefällt und aus Methanol/Diethylether umkristallisiert. Fp. des Hydrochlorids: 200°C (Zers.).

6. 3-(2-Nitroxyethoxy)benzylamin

Hergestellt aus 3-(2-Nitroxyethoxy)benzaldehyd und Ammoniumacetat in Ethanol nach Verfahrensvariante C. Die Titelverbindung wurde als Hydrochlorid aus Diethylether gefällt. Fp. des Hydrochlorids: 131,8-132,5°C.

7. N-Acetyl-N'-[2-(2,2-dimethyl-3-nitroxypropoxy)benzyl]piperazin

Hergestellt aus N-Acylpiperazin x HCl und 2-(2,2-Dimethyl-3-nitroxy)benzaldehyd in Methanol nach Verfahrensvariante A. Als Tosylat aus Ethylacetat umkristallisiert. Fp. des Tosylats: 123-126°C.

8. 2-(2-Nitroxyethoxy)benzylamin

Hergestellt aus 2-(2-Nitroxyethoxy)benzaldehyd und Ammoniumacetat in Methanol nach Verfahrensvariante C. Gereinigt durch Chromatografie an Kieselgel (Methanol/Ethylacetat 1:1). Das Hydrochlorid der Titelverbindung wurde aus Diethylether gefällt. Fp. des Hydrochlorids: 124,1-125,7°C.

9. N-[2-(2,2-Dimethyl-3-nitroxypropoxy)benzyl]-N'-(3-pyridincarbonyl)piperazin

Hergestellt aus 2-(2,2-Dimethyl-3-nitroxypropoxy)benzaldehyd und N-(3-Pyridincarbonyl)piperazin x 2 HCl in Methanol nach Verfahrensvariante A. Gereinigt durch Chromatografie an Kieselgel (Ethylacetat/Methanol 5:1). Das Dihydrochlorid der Titelverbindung wurde aus Methanol/Diethylether umkristallisiert. Fp. des Dihydrochlorids: 127-129°C.

10. N-[3-(2-Nitroxyethoxy)benzyl]piperazin

Hergestellt aus 3-(2-Nitroxyethoxy)benzaldehyd und Piperazin-Diacetat in Methanol nach Verfahrensvariante B. Das Dihydrochlorid der Titelverbindung wurde aus Methanol/Diethylether umkristallisiert. Fp. des Dihydrochlorids: 165-167°C.

11. 1-(2-Hydroxy-3-phenoxypropyl)-4-[3-(2-nitroxyethyl)benzyl]piperazin

Hergestellt aus 3-(2-Nitroxyethoxy)benzaldehyd und N-(2-Hydroxy-3-phenoxypropyl)-piperazin x 2 HCl nach Verfahrensvariante A. Das Dihydrochlorid der Titelverbindung wurde aus Isopropanol umkristallisiert. Fp. des Dihydrochlorids: 167-169°C.

12. Di-{2-[(4-nitroxymethyl)[trans]cyclohexyl)methoxy]benzyl}amin

Hergestellt aus 2-[(4-Nitroxymethyl)[trans]cyclohexyl)methoxy]benzaldehyd und Ammoniumacetat nach Verfahrensvariante C. Gereinigt durch Chromatografie an Kieselgel (Ethylacetat/Petrolether 60-80/1:1). Fp. 92-97°C.

13. N-Diphenylmethyl-N'-[4-(2-nitroxyethoxy)benzyl]piperazin

Hergestellt aus N-Diphenylmethylpiperazin x 2 HCl und 4-(2-Nitroxyethoxy)benzaldehyd in Methanol nach Verfahrensvariante A. Gereinigt durch Chromatografie an Kieselgel (Ethylacetat/Petrolether 60-80/1:2). Fp. 127-129°C.

14. N-[4-(2-Nitroxyethoxy)benzyl]homopiperazin

Hergestellt aus 4-(2-Nitroxyethoxy)benzaldehyd und Homopiperazin-Diacetat in Methanol nach Verfahrensvariante B. Das Oxalat der Titelverbindung wurde aus Methanol umkristallisiert. Fp. des Oxalats: 179°C (Zers.).

15. N-[4-(2-Nitroxyethoxy)benzyl]-N'-(2-hydroxy-3-phenoxypropyl)-1,6-hexylendiamin

Hergestellt aus N-(2-Hydroxy-3-phenoxypropyl)-1,6-hexylendiamin x 2 HCl und 4-(2-Nitroxyethoxy)benzaldehyd in Methanol nach Verfahrensvariante A. Das Dihydrochlorid der Titelverbindung wurde aus Methanol umkristallisiert. Fp. des Dihydrochlorids: 193-196°C.

16. N-[3-(2-Allylphenoxy)-2-hydroxypropyl]-N'-[4-(2-nitroxyethoxy)benzyl-1,8-octylendiamin

Hergestellt aus N-[3-(2-Allylphenoxy)-2-hydroxypropyl]-1,8-octylendiamin und 4-(2-Nitroxyethoxy)benzaldehyd in Methanol nach Verfahrensvariante A. Das Hydrochlorid der Titelverbindung wurde aus Methanol/Ethanol/Diethyl-ether umkristallisiert Fp. des Hydrochlorids: 151,1-151,7°C.

17. N-[3-(2-Allylphenoxy)-2-hydroxypropyl]-N'-[2-(2-nitroxyethoxy)benzyl]-1,8-octylendiamin

Hergestellt aus N-[3-(2-Allylphenoxy)-2-hydroxypropyl]-1,8-octylendiamin x 2 HCl und 2-(2-Nitroxyethoxy)benzaldehyd in Methanol nach Verfahrensvariante A. Gereinigt durch Chromatografie an Kieselgel (Ethylacetat/Methanol/Triethylamin 16:4:1). Das Oxalat der Titelverbindung wurde aus Ethanol/Diethylether umkristallisiert. Fp. des Oxalats: 157-158°C.

18. N-[3-(2-Allylphenoxy)-2-hydroxypropyl]-N'-[3-(2-nitroxyethoxy)benzyl]-1,8-octylendiamin

Hergestellt aus 3-(2-Nitroxyethoxy)benzaldehyd und N-[3-(2-Allylphenoxy)-2-hydroxypropyl]-1,8-octylendiamin x 2 HCl in Methanol nach Verfahrensvariante A. Das Oxalat der Titelverbindung wurde aus Ethanol/Diethylether umkristallisiert. Fp. des Oxalats: 148-149°C.

19. N-(2-Hydroxy-3-naphthoxypropyl)-N'-[4-(2-nitroxyethoxy)benzyl]-1,4-butylendiamin

Hergestellt aus N-[2-Hydroxy-3-(1-naphthoxy)propyl]-1,4-butylendiamin und 4-(2-Nitroxyethoxy)benzaldehyd in Methanol nach Verfahrensvariante A. Das Dihydrochlorid der Titelverbindung wurde aus Isopropanol umkristallisiert. Fp. des Dihydrochlorids 150-152°C.

20. N-[3-(1-Naphthylloxy)-2-hydroxypropyl]-N'-(3-(2-nitroxyethoxy)benzyl)-1,4-butylenediamin

Hergestellt aus N-[2-Hydroxy-3-(1-naphthylloxy)propyl]-1,4-butylenediamin und 3-(2-Nitroxyethoxy)benzaldehyd in Methanol nach Verfahrensvariante A. Das Dihydrochlorid der Titelverbindung wurde aus Isopropanol umkristallisiert. Fp. des Dihydrochlorids: 145-147°C.

21. N-[2-(10-Nitroxydecyloxy)benzyl]-1,6-hexylenediamin

Hergestellt aus 2-(10-Nitroxydecyloxy)benzaldehyd und 1,6-Hexylenediamin-Diacetat in Methanol nach Verfahrensvariante B. Das Dioxalat der Titelverbindung wurde aus Ethanol umkristallisiert. Fp. des Dioxalats: 122-127°C.

Gewerbliche Anwendbarkeit

Die Verbindungen der Formel I besitzen wertvolle Eigenschaften, die sie gewerblich verwertbar machen. Sie stellen insbesondere hochwirksame Wirkstoffe zur Behandlung von cardiovasculären Erkrankungen und Erkrankungen des Auges dar, die auf einem erhöhten Augeninnendruck beruhen.

In ihrer ausgezeichneten Wirksamkeit, die gepaart ist mit einer geringen Toxizität und dem Fehlen wesentlicher Nebenwirkungen, stellen die Verbindungen der Formel I eine erwünschte Bereicherung des Standes der Technik dar. Aufgrund der Nitratgruppen im Molekül eignen sich die Verbindungen der Formel I prinzipiell zur Verhütung und Behandlung solcher Krankheitszustände beim Menschen, für die bekannt ist, daß sie durch organische Nitrat(e) (wie z.B. Glyceroltrinitrat, Isosorbid-5-mononitrat oder Isosorbiddinitrat) bzw. durch Verbindungen, die Stickstoffmonoxid abspalten können (wie z.B. Molsidomin), therapiert werden können.

Insbesondere können die Verbindungen der Formel I angewandt werden zur Verhütung und Behandlung von ischämischen Herzerkrankungen (Angina pectoris, Herzinfarkt), cardialen Kompensationsstörungen, (pulmonaler) Hypertonie, (cerebralen) Thrombosen und Atherosclerosen, (peripheren) Gefäßverengungen, Arrhythmien, bestimmten Störungen des Gastrointestinaltraktes (wie z.B. Achalasie, Reizkolon) und von erhöhtem Augeninnendruck. Darüberhinaus zeichnen sich die Verbindungen der Formel I durch thromboxanantagonistische und antivirale Wirksamkeit sowie durch bronchospasmolytische Eigenschaften aus.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher ein Verfahren zur Behandlung von Säugetieren, insbesondere Menschen, die an einer der obengenannten Krankheiten erkrankt sind. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man dem erkrankten Individuum eine therapeutisch wirksame und pharmakologisch verträgliche Menge einer oder mehrerer Verbindungen der Formel I verabreicht.

Gegenstand der Erfindung sind außerdem die Verbindungen der Formel I zur Anwendung bei der Behandlung der genannten Krankheiten.

Ebenso umfaßt die Erfindung die Verwendung von Verbindungen der Formel I bei der Herstellung von Arzneimitteln, die zur Bekämpfung der genannten Krankheiten eingesetzt werden.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Arzneimittel, die eine oder mehrere Verbindungen der Formel I enthalten.

Die Arzneimittel werden nach an sich bekannten, dem Fachmann geläufigen Verfahren hergestellt. Als Arzneimittel werden die pharmakologisch wirksamen Verbindungen der Formel I (= Wirkstoffe) entweder als solche, oder vorzugsweise in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Suppositorien, Pflastern (z.B. als TTS), Emulsionen, Suspensionen, Aerosolen, Sprays, Salben, Cremes, Gelen oder Lösungen eingesetzt, wobei der Wirkstoffgehalt vorteilhafterweise zwischen 0,1 und 95 % beträgt.

Welche Hilfsstoffe für die gewünschten Arzneimittelformulierungen geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Suppositoriengrundlagen, Tablettenhilfsstoffen und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Entschäumer, Geschmackskorrigentien, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, Farbstoffe oder insbesondere Permeationspromotoren und Komplexbildner (z.B. Cyclodextrine) verwendet werden.

Die Wirkstoffe können oral, rektal oder parenteral (insbesondere perlingual, bukkal, intravenös oder percutan) appliziert werden.

Im allgemeinen hat es sich in der Humanmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die Wirkstoffe bei oraler Gabe in einer Tagesdosis von etwa 0,01 bis etwa 10, vorzugsweise 0,05 bis 5 mg/kg Körpergewicht, gewünschtenfalls in Form mehrerer, vorzugsweise 1 bis 4 Einzelgaben zur Erzielung des gewünschten Ergebnisses zu verabreichen. Bei einer parenteralen Behandlung können ähnliche bzw. (insbesondere bei der intravenösen Verabreichung der Wirkstoffe) in der Regel niedrigere Dosierungen zur Anwendung kommen. Bei einschleichender Dosierung wird zu Beginn der Behandlung eine geringere Dosis verabreicht, dann langsam auf eine höhere Dosis übergegangen. Nach Er-

reichen des gewünschten Therapieerfolgs wird wieder auf eine niedrigere Dosis zurückgegangen.

Die Festlegung der jeweils erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart der Wirkstoffe kann durch jeden Fachmann aufgrund seines Fachwissens leicht erfolgen.

Sollen die Verbindungen der Formel I zur Behandlung der genannten Krankheiten eingesetzt werden, so können die pharmazeutischen Zubereitungen auch einen oder mehrere andere pharmakologisch aktive Bestandteile anderer Arzneimittelgruppen, wie andere Antihypertensiva, Vasodilatoren, alpha-1-Rezeptorenblocker, alpha-2-Rezeptorstimulatoren, beta-1-Rezeptorenblocker, beta-2-Rezeptorstimulatoren, ACE-Hemmstoffe, Diuretika, Saluretika, Alkalioide, Analgetika, Lipidsenker, Antikoagulantien, Anticholinergika, Methylxanthine, Antiarrhythmika, Antihistaminika, Dopaminstimulatoren, Serotonin-Rezeptorenblocker etc. wie Nifedipin, Dihydralazin, Prazosin, Clonidin, Atenolol, Labetalol, Fenoterol, Captopril, Digoxin, Milrinon, Mefrusid, Clopamid, Spironolacton, Chlorthalidon, Furosemid, Polythiazid, Hydrochlorothiazid, Resperpin, Dihydroergocristin, Rescinnamin, Rauwolfia-Gesamtalkaloide, Acetylsalicylsäure, Bezafibrat, Warfarin, Atropin, Theophyllin, Lidocain, Astemizol, Bromocryptin, Ketanserin etc. enthalten.

Pharmakologie

Die pharmakologische Wirkung der Verbindungen der Formel I wurde *in vivo* am narkotisierten Kaninchen und *in vitro* im sogenannten Rattenaortatest ermittelt.

Am narkotisierten Kaninchen wurde die prozentuale Abnahme des arteriellen Blutdruckes und der Einfluß auf die Herzfrequenz (prozentuale Änderung) nach Infusion der zu untersuchenden Verbindungen bestimmt.

Im Rattenaortatest wurde die relaxierende Wirkung der zu untersuchenden Verbindungen an Spiralstreifen der Arteria pulmonalis der Ratte bestimmt. Durch kumulative Zugabe wurde aus der Konzentrationswirkungskurve diejenige Dosis ermittelt, die die Kontraktion im Mittelwert um 50 % hemmt (= EC₅₀).

In den folgenden Tabellen werden die untersuchten Verbindungen durch Nummern gekennzeichnet, die den Nummern der Beispiele entsprechen.

Bestimmung des Blutdrucks und der Herzfrequenz beim narkotisierten Kaninchen

Die Versuchsdurchführung erfolgte in Analogie zu der in der internationalen Patentanmeldung WO92/04337 beschriebenen Verfahrensweise. Das Untersuchungsergebnis ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1

Prozentuale Senkung des arteriellen Blutdrucks (BP) und prozentuale Änderung der Herzfrequenz (HR) bei N narkotisierten Kaninchen (bei N > 1 Mittelwerte) durch Gabe von Verbindungen der Formel I

Verbindung Nr.	% Abnahme BP	% Änderung HR	N
3	39,8	- 6,2	2
7	17,9	- 0,3	2
11	17,8	- 5,2	1
13	54,6	-18,4	2

Rattenaortatest

Die Versuchsdurchführung erfolgte in Analogie zu der in der internationalen Patentanmeldung WO92/04337 beschriebenen Verfahrensweise. Das Untersuchungsergebnis ist in Tabelle 2 dargestellt.

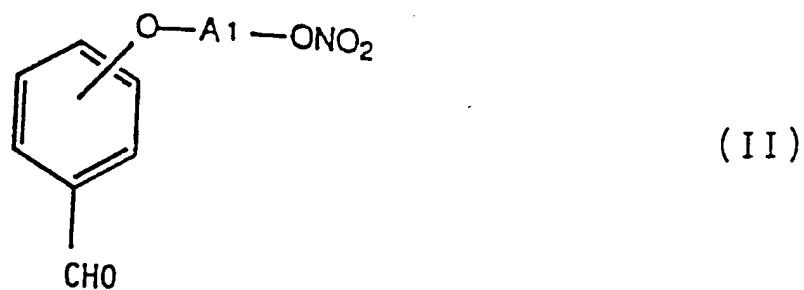
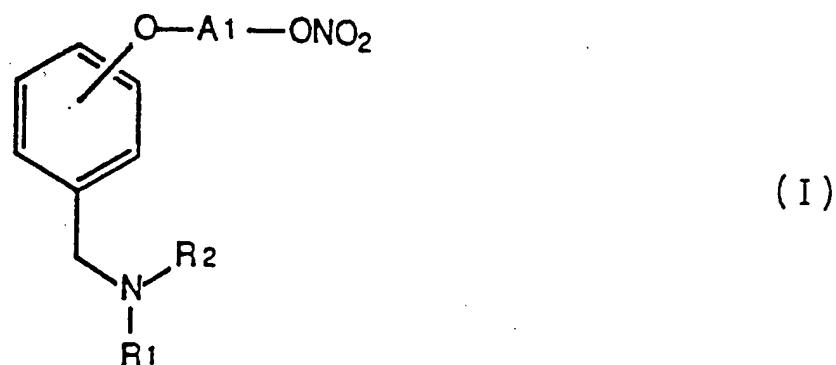
Tabelle 2

Relaxierende Wirkung von Verbindungen der Formel I an der Rattenaorta

Verbindung Nr.	EC ₅₀ [μ M]	Standard- abweichung	Streubreite	N
3	0,0055	0,0068	0,001 -0,02	6
6	0,0015	0,0012	0,0002-0,003	6
10	0,0067	0,0017	0,004 -0,009	6
11	0,0045	0,0026	0,0004-0,01	9

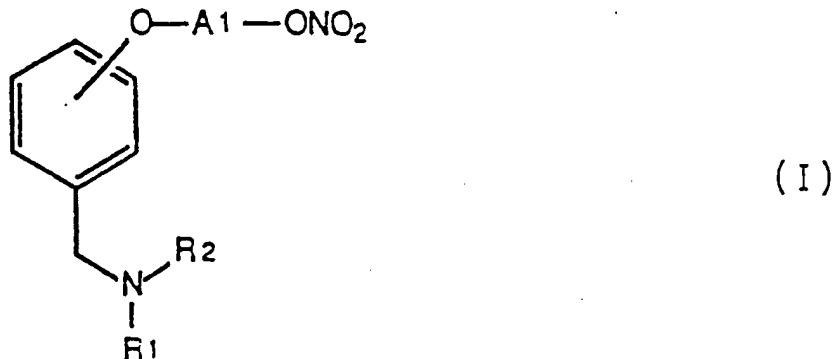
EC₅₀ = Konzentration, die die Kontraktion um 50 % hemmt
N = Zahl der geprüften Rattenaortastreifen

FORMELBLATT



Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I,



worin

A1 1-15C-Alkylen, 5-7C-Cycloalkylen oder Di-1-4C-alkylen-5-7C-cycloalkan bedeutet, und worin

R1 Wasserstoff, 1-7C-Alkyl oder 3-8C-Cycloalkyl und

R2 Wasserstoff, 1-7C-Alkyl, 3-8C-Cycloalkyl oder A2-Y bedeutet, oder worin

R1 und R2 gemeinsam und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen unsubstituierten oder substituierten 5-, 6- oder 7-Ring Heterocyclus darstellen, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, Morpholin und Homopiperazin,

wobei

A2 1-15C-Alkylen, 5-7C-Cycloalkylen oder Di-1-4C-alkylen-5-7C-cycloalkan bedeutet,

Y R3, NH₂, NH-R4 oder S-R5 bedeutet,

- ein substituierter Pyrrolidinorest substituiert ist mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy und Hydroxy,

- ein substituierter Piperidinorest substituiert ist mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy und Hydroxy,

- ein substituierter Piperazinorest in 2-, 3-, 5- oder 6-Position substituiert sein kann mit einem 1-4C-Alkylrest und in 4-Position substituiert ist mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy carbonyl, 1-4C-Alkyl carbonyl, durch R6, R7 und R8 substituiertem Phenyl, durch R6, R7 und R8 im Phenylrest substituiertem Phenyl-1-4C-alkyl, durch R6, R7 und R8 im Phenylrest substituiertem Benzoyl, Picolinoyl, Nicotinoyl, Iso-nicotinoyl, gewünschtenfalls durch Halogen oder 1-4C-Alkyl substituiertem Benzhydryl und dem Rest R4,
- ein substituierter Morphinorest substituiert ist mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen 1-4C-Alkylresten und
- ein substituierter Homopiperazinorest in 4-Position substituiert ist mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy carbonyl, 1-4C-Alkyl carbonyl, durch R6, R7 und R8 substituiertem Phenyl, durch R6, R7 und R8 im Phenylrest substituiertem Phenyl-1-4C-alkyl und durch R6, R7 und R8 im Phenylrest substituiertem Benzoyl,

wobei weiterhin

- R3 Furyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, durch -O-Al-ONO₂ substituiertes Phenyl oder durch R6, R7 und R8 substituiertes Phenyl bedeutet,
- R4 1-7C-Alkyl oder den Substituenten -CH₂-CH(OH)-(CH₂O)_p-Ar bedeutet und
- R5 durch R6, R7 und R8 substituiertes Phenyl, durch R6, R7 und R8 substituiertes Phenyl-1-4C-alkyl, gewünschtenfalls durch Halogen oder 1-4C-Alkyl substituiertes Benzhydryl, Dibenzo-5-7C-cycloalkanyl, Dibenzocycloheptenyl oder Benzo-pyrido-5-7C-cycloalkanyl bedeutet,

und wobei außerdem

- R6 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl carbonyl, Halogen, Amino, Mono- oder Di-(1-4C-alkyl)amino oder Nitro bedeutet,
- R7 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, Halogen oder Nitro bedeutet,
- R8 Wasserstoff oder Trifluormethyl bedeutet,
- p die Zahl 0 oder 1 bedeutet und

Ar ein ganz oder teilweise ungesättigtes Kohlenwasserstoffringsystem bedeutet, das monocyclisch (mit 5 bis 6) oder bicyclisch (mit 9 bis 10 Ringatomen) ist, in dem 1, 2 oder 3 Kohlenstoffatome durch Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff (N), Sauerstoff (O) oder Schwefel (S) ersetzt sein können und das durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylthio, 1-4C-Alkoxy-1-4C-alkyl, 1-4C-Alkoxy-1-4C-alkoxy, 3-4C-Alkenyl, 3-4C-Alkenyloxy, 3-8C-Cycloalkyl, 5-10C-Cycloalkylalkoxyalkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonylamino, Carbamoyl, Carbamoyl-1-4C-alkyl, Halogen, Hydroxy, Oxo, Nitro, Cyan, 1-4C-Alkylsufonamido, Amino, Mono- oder Di-(1-4C-alkyl)amino, Ureido, Mono- oder Di-(1-4C-alkyl)ureido, Mono- oder Di-(3-8C-cycloalkyl)ureido, Trifluormethyl, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxy carbonyl, Tetrahydrofuryloxy oder Morpholino substituiert sein kann, und die Salze dieser Verbindungen.

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin

A1 2-10C-Alkylen oder Dimethylencyclohexan bedeutet, und worin

R1 Wasserstoff und

R2 Wasserstoff oder A2-Y bedeutet,

oder worin

R1 und R2 gemeinsam und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen unsubstituierten oder substituierten Piperazinrest darstellen,

wobei

A2 1-10C-Alkylen bedeutet,

Y R3, NH₂, NH-R4 oder S-R5 bedeutet,

- ein substituierter Piperazinrest in 4-Position substituiert ist mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 1-4C-Alkoxy carbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyl, Picolinoyl, Nicotinoyl, Isonicotinoyl, Benzhydryl und dem Rest R4 und

wobei weiterhin

R3 Phenyl oder durch -O-A1-ONO₂ substituiertes Phenyl bedeutet,

R4 den Substituenten -CH₂-CH(OH)- (CH₂O)_p-Ar bedeutet und

R5 gewünschtenfalls durch Halogen oder 1-4C-Alkyl substituiertes Benzhydryl, Dibenzocycloheptanyl, Dibenzocycloheptenyl oder Benzo-pyrido-cycloheptanyl bedeutet,

und wobei außerdem

p die Zahl 1 bedeutet und

Ar Phenyl, 4-(2-Methoxyethoxy)-phenyl, 2-Allylphenyl, 2-Chlor-5-methylphenyl, 2-Allyloxyphenyl, 2-Cyclopentylphenyl, 2-Cyanphenyl oder 1-Naphthyl bedeutet,

und die Salze dieser Verbindungen.

3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin

A1 2-10C-Alkylen oder Dimethylenecyclohexan bedeutet, und worin

R1 Wasserstoff und

R2 Wasserstoff oder A2-Y bedeutet,

oder worin

R1 und R2 gemeinsam und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen unsubstituierten oder substituierten Piperazinrest darstellen,

wobei

A2 1-10C-Alkylen bedeutet,

Y R3, NH₂, NH-R4 oder S-R5 bedeutet,

- ein substituierter Piperazinrest in 4-Position substituiert ist mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 1-4C-Alkylcarbonyl, Nicotinoyl, Benzhydryl und dem Rest R4 und

wobei weiterhin

R3 Phenyl oder durch -O-A1-ONO₂ substituiertes Phenyl bedeutet,

R4 den Substituenten -CH₂-CH(OH)-(CH₂O)_p-Ar bedeutet und

R5 durch 1-4C-Alkyl substituiertes Benzhydryl, Benzhydryl,

Dibenzocycloheptanyl, Dibenzocycloheptenyl oder durch Chlor

- substituiertes Benzo-pyrido-cycloheptanyl bedeutet,

und wobei außerdem

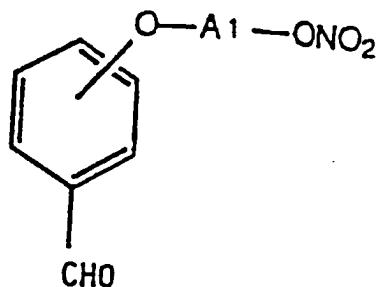
p die Zahl 1 bedeutet und

Ar Phenyl, 2-Allylphenyl oder 1-Naphthyl bedeutet,

und die Salze dieser Verbindungen.

4. Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus
2-(2-Nitroxyethoxy)-N-(2-phenylethyl)benzylamin
N-(2-[(4-Methyl-alpha-phenylbenzyl)thio]-ethyl)-4-(2-nitroxyethoxy)-benzyl-
amin
N-[2-(7-Chlor-10,11-dihydro-5H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2b]pyridin-5-thio)-
ethyl]-4-(2-nitroxyethoxy)benzylamin
N-(2-[(5H-Dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yl)thio]-ethyl)-2-(2,2-dimethyl-3-ni-
troxypropoxy)benzylamin
N-[2-(2,2-Dimethyl-3-nitroxypropoxy)benzyl]piperazin
3-(2-Nitroxyethoxy)benzylamin
N-Acetyl-N'-[2-(2,2-dimethyl-3-nitroxypropoxy)benzyl]piperazin
2-(2-Nitroxyethoxy)benzylamin
N-[2-(2,2-Dimethyl-3-nitroxypropoxy)benzyl]-N'-(3-pyridincarbonyl)piperazin
N-[3-(2-Nitroxyethoxy)benzyl]piperazin
1-(2-Hydroxy-3-phenoxypropyl)-4-[3-(2-nitroxyethyl)benzyl]piperazin
Di-(2-[(4-nitroxymethyl[trans]cyclohexyl)methoxy]benzyl)amin
N-Diphenylmethyl-N'-[4-(2-nitroxyethoxy)benzyl]piperazin
N-[4-(2-Nitroxyethoxy)benzyl]homopiperazin
N-[4-(2-Nitroxyethoxy)benzyl]-N'-(2-hydroxy-3-phenoxypropyl)-1,6-hexylen-
diamin
N-[3-(2-Allylphenoxy)-2-hydroxypropyl]-N'-[4-(2-nitroxyethoxy)benzyl]-1,8-
octylendiamin
N-[3-(2-Allylphenoxy)-2-hydroxypropyl]-N'-[2-(2-nitroxyethoxy)benzyl]-1,8-
octylendiamin
N-[3-(2-Allylphenoxy)-2-hydroxypropyl]-N'-[3-(2-nitroxyethoxy)benzyl]-1,8-
octylendiamin
N-(2-Hydroxy-3-naphthoxypropyl)-N'-[4-(2-nitroxyethoxy)benzyl]-1,4-butyl-
endiamin
N-[3-(1-Naphthoxy)-2-hydroxypropyl]-N'-[3-(2-nitroxyethoxy)benzyl]-1,4-
butylendiamin
N-[2-(10-Nitroxydecyloxy)benzyl]-1,6-hexylendiamin
oder ein Salz davon.

5. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I und ihrer Salze,
dadurch gekennzeichnet, daß man Aldehyde der Formel II,



(II)

worin Al die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, mit den in Form von Ammoniumsalzen vorliegenden Verbindungen der Formel III,

NH(R₁)R₂

(III)

worin R₁ und R₂ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, in Gegenwart von Natriumcyanoborhydrid umgesetzt, und gewünschtenfalls anschließend erhaltene Verbindungen in die Salze oder erhaltene Salze in die freien Verbindungen überführt.

6. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere Verbindungen nach Anspruch 1 zusammen mit üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen.

7. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Verhütung und/oder Behandlung cardiovasculärer Erkrankungen.

8. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Verhütung und/oder Behandlung von Erkrankungen des Auges, die auf erhöhtem Augeninnendruck beruhen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Application No
PCT/EP 95/00167

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 6 C07C217/58 A61K31/135 C07D295/096 C07D295/185 C07D295/088
 C07D213/82

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07C C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO,A,92 04337 (CEDONA PHARMACEUTICALS) 19 March 1992 see page 2, line 1 - page 4, line 10; claims; examples ---	1,6-8
A	EP,A,0 034 461 (KOWA CO.) 26 August 1981 see page 10, line 34 - page 11, line 7; claims; examples ---	1,6-8
A	EP,A,0 359 335 (CEDONA PHARMACEUTICALS) 21 March 1990 see page 2, line 3 - line 6; claims; examples -----	1,6-8

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *B* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

1

Date of the actual completion of the international search

27 April 1995

Date of mailing of the international search report

- 3. 05. 95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Seufert, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

 Inter
nal Application No
PCT/EP 95/00167

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO-A-9204337	19-03-92	NL-A-	9001955	01-04-92
		AU-B-	656146	27-01-95
		AU-A-	8400691	30-03-92
		EP-A-	0547104	23-06-93
		JP-T-	6500318	13-01-94
		NZ-A-	239649	27-04-94
		US-A-	5385922	31-01-95
EP-A-0034461	26-08-81	JP-C-	1362893	09-02-87
		JP-A-	56113748	07-09-81
		JP-B-	61030652	15-07-86
		AT-T-	3543	15-06-83
		AU-A-	6698681	20-08-81
		CA-A-	1157474	22-11-83
		US-A-	4374840	22-02-83
		US-A-	4482562	13-11-84
EP-A-0359335	21-03-90	NL-A-	8802276	02-04-90
		AU-B-	638413	01-07-93
		AU-A-	4133089	22-03-90
		JP-A-	2134316	23-05-90
		US-A-	5049694	17-09-91

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. Aktenzeichen
PCT/EP 95/00167

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C07C217/58 A61K31/135 C07D295/096 C07D295/185 C07D295/088
C07D213/82

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprästoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 C07C C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprästoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO,A,92 04337 (CEDONA PHARMACEUTICALS) 19. März 1992 siehe Seite 2, Zeile 1 - Seite 4, Zeile 10; Ansprüche; Beispiele ---	1,6-8
A	EP,A,0 034 461 (KOWA CO.) 26. August 1981 siehe Seite 10, Zeile 34 - Seite 11, Zeile 7; Ansprüche; Beispiele ---	1,6-8
A	EP,A,0 359 335 (CEDONA PHARMACEUTICALS) 21. März 1990 siehe Seite 2, Zeile 3 - Zeile 6; Ansprüche; Beispiele -----	1,6-8

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

1

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

27. April 1995

05.95

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtiger Bediensteter

Seufert, G

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 95/00167

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO-A-9204337	19-03-92	NL-A- AU-B- AU-A- EP-A- JP-T- NZ-A- US-A-	9001955 656146 8400691 0547104 6500318 239649 5385922	01-04-92 27-01-95 30-03-92 23-06-93 13-01-94 27-04-94 31-01-95
EP-A-0034461	26-08-81	JP-C- JP-A- JP-B- AT-T- AU-A- CA-A- US-A- US-A-	1362893 56113748 61030652 3543 6698681 1157474 4374840 4482562	09-02-87 07-09-81 15-07-86 15-06-83 20-08-81 22-11-83 22-02-83 13-11-84
EP-A-0359335	21-03-90	NL-A- AU-B- AU-A- JP-A- US-A-	8802276 638413 4133089 2134316 5049694	02-04-90 01-07-93 22-03-90 23-05-90 17-09-91